



**Ministero delle Attività Produttive**  
DIREZIONE GENERALE PER LO SVILUPPO PRODUTTIVO E LA COMPETITIVITA'  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

**BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

N. 01318371

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

num. domanda	anno	C.C.I.A.A.	data pres. domanda	classifica
000311	2000	MILANO	22/02/2000	C07D

TITOLARE INLAND INTERNATIONAL LIMITED  
A TORTOLA (ISOLE VERGINI BRITANNICHE)

RAPPR. TE BIANCHETTI GIUSEPPE

INDIRIZZO BIANCHETTI BRACCO MINOJA S. R. L.  
VIA ROSSINI 8  
20122 MILANO

TITOLO PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI ETEROCICLI.

INVENTORE FERRARIO GIANLUIGI

Roma, 25 AGOSTO 2003

IL DIRIGENTE DELL'UFFICIO G6  
ING. GIOVANNI TETI



PROSPETTO A

## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

112000 A 000 311

REG. A

DATA DI DEPOSITO

23/02/2000

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

11/11/1111

## D. TITOLO

"Processo per la preparazione di eterocicli"

## L. RIASSUNTO

Oggetto della presente invenzione è un nuovo processo concernente la produzione di 10-oxo-10,11-diidro-5H-dibenz(b,f)azepin-5-carbossiammide VI a partire da 10-metossi-5H-dibenz(b,f)azepina IV mediante carbamoidazione diretta tramite acido isocianico generato estemporaneamente da clorati e acidi e successiva idrolisi acida dell'etere enolico.

## M. DISEGNO

- 2 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri

5987 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/st "PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI ETEROCICLI"

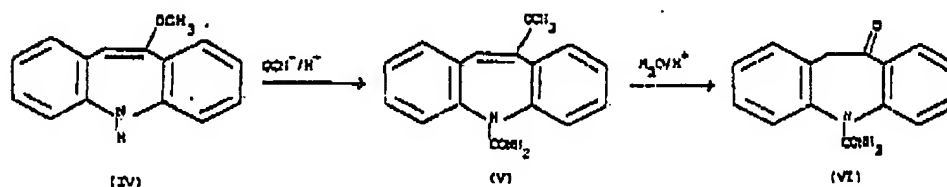
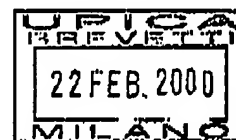
a nome: INLAND INTERNATIONAL LIMITED

con sede in: TORTOLA (ISOLE VERGINI BRITANNICHE)

M 2 000A 000311

\* \* \*

La presente invenzione ha per oggetto un processo per la preparazione di 10-oxo-10,11-diidro-5H-dibenz(b,f)azepin-5-carbossiammide (IV), da ora in poi chiamata brevemente oxoammide, a partire da 10-metossi-5H-dibenz(b,f)azepina IV mediante carbamoilazione diretta tramite acido isocianico generato estemporaneamente da cianati e acidi e successiva idrolisi acida dell'etere enolico, secondo lo schema A.

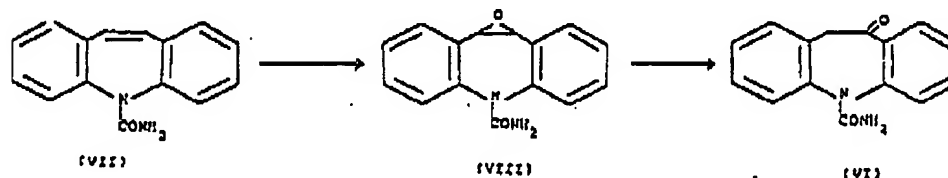
SCHEMA A

La sintesi chimica della oxoammide non è immediata, tanto è vero che numerose vie alternative, molto diverse le une dalle altre, sono state percorse a tutt'oggi. Le principali sono riassunte negli schemi seguenti.

- 3 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri**SCHEMA B**

Ossidazione della carbammide VII a 10, 11 ossiranderivato VIII e trasposizione di quest'ultimo a oxoammide VI (brevetto tedesco 2,246.842 e brevetto svizzero 633271).

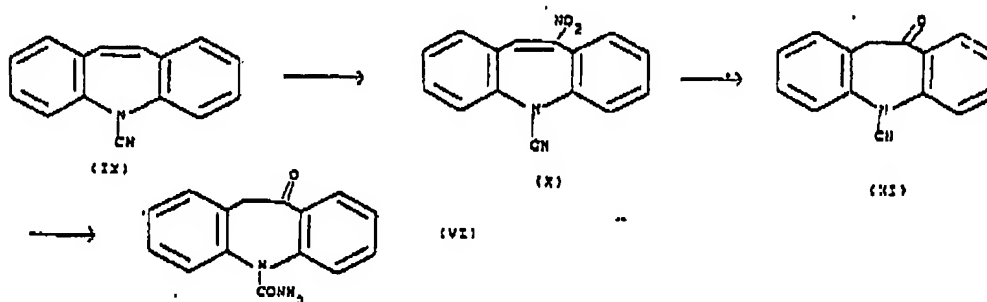


I limiti principali di questo processo consistono anzitutto nell'uso, come reagente, della carbammide VII che, essendo già essa un prodotto finito, è costosa; inoltre, la reazione di epossidazione avviene con rese scarse, stante la sensibilità del substrato, usando epossidanti comuni come l'acido peracetico, oppure richiede notevoli eccessi di reagenti costosi come l'acido 3 cloroperbenzoico. Nel processo di epossidazione si formano sottoprodotti pericolosi. La reazione di trasposizione epossido ---> chetone avviene con quantità imponenti di catalizzatori costosi, è delicata producendosi numerosi sottoprodotti, porta ad un grezzo che richiede attente purificazioni con basse rese.

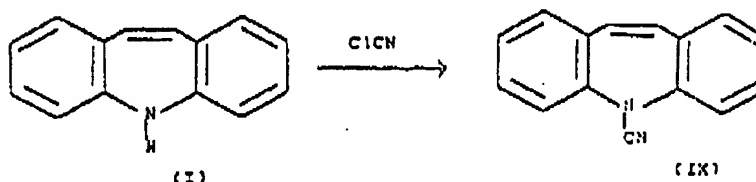
- 4 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altriSCHEMA C

Nitrazione della 5 ciano 5H dibenz (b,f) azepina (IX) sulla posizione 10 (X), seguita da riduzione del gruppo nitro ad ammino e contemporanea idrolisi dell'enammina a chetone, ottenendo la 10-oxo-10,11-diidro-5-ciano-5H-dibenz(b,f)azepina (IX) che viene idrolizzata a oxoammide VI (EP-A-0 028 028):



I limiti di questo processo consistono anzitutto nel prodotto di partenza IX che può essere ottenuto, secondo EP-A-0029409 o dalla carbammide VII, prodotto costoso, o dalla 5H-dibenz-(b,f)azepina (I) mediante reazione col cloruro di cianogeno, gas tossico di non facile manipolazione.

SCHEMA D

Inoltre la nitrazione dà rese accettabili solo se condotta con agenti nitranti come  $N_2O_3$  o  $N_2O_4$  non semplici da usare. Infine l'idrolisi del gruppo

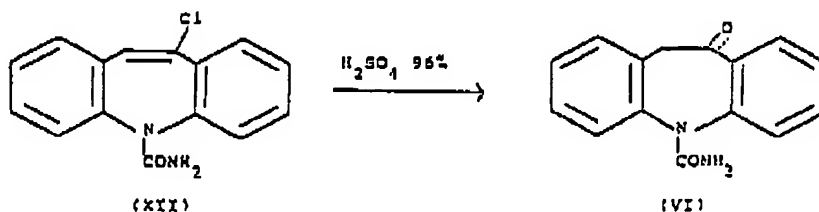
- 5 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri

ciano richiede preferibilmente l'impiego di complessi del  $\text{BF}_3$ , costosi e di impiego non semplice per via della loro aggressività. La resa complessiva del processo è bassa.

### SCHEMA E

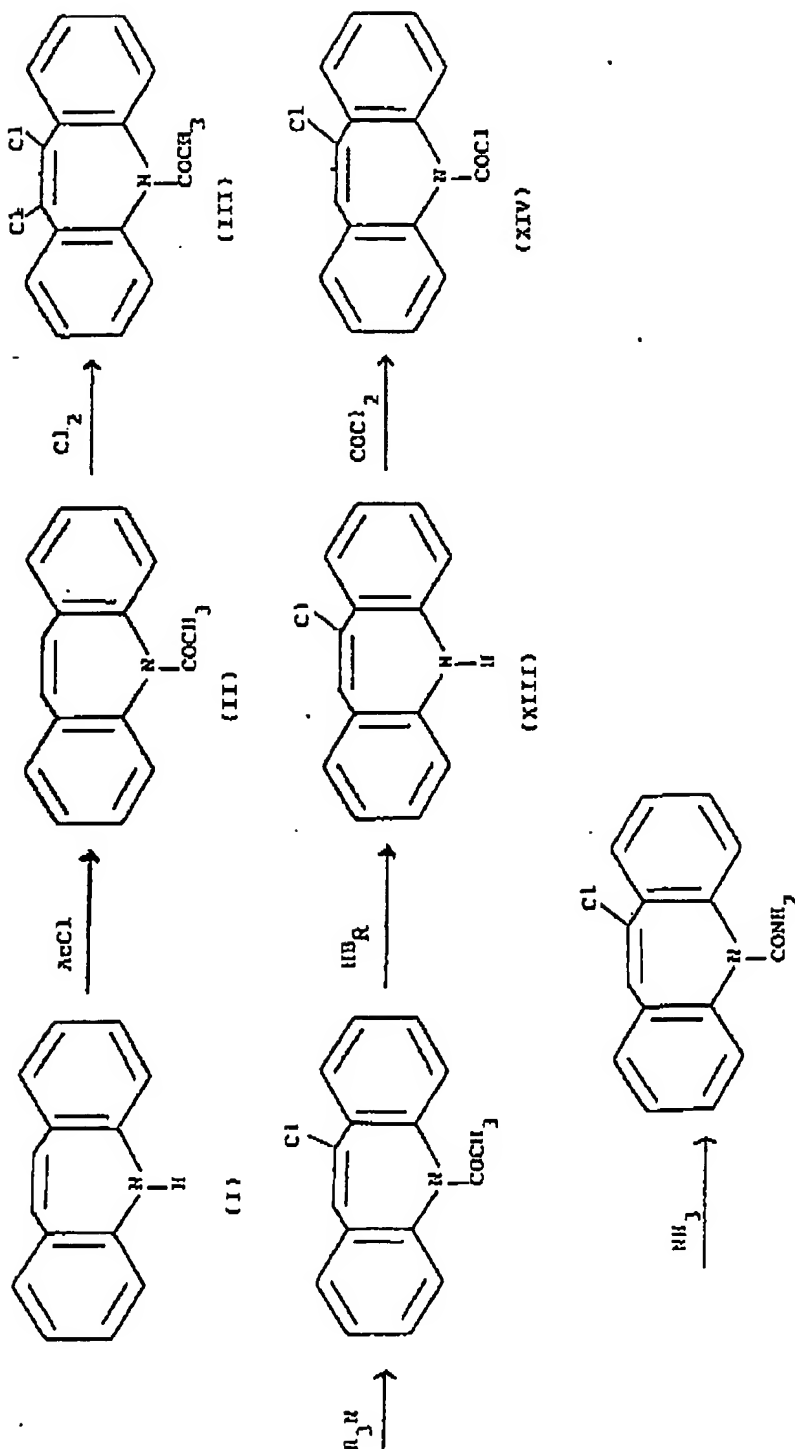
Idrolisi del 10 cloro-5H-dibenz(b,f)azepin carbossiammide con acido solforico concentrato, a dare direttamente oxoammide (brevetto svizzero 642950).



In realtà la reazione di idrolisi è lentissima e largamente incompleta alla temperatura indicata, mentre un innalzamento anche lieve della temperatura stessa porta a demolizione.

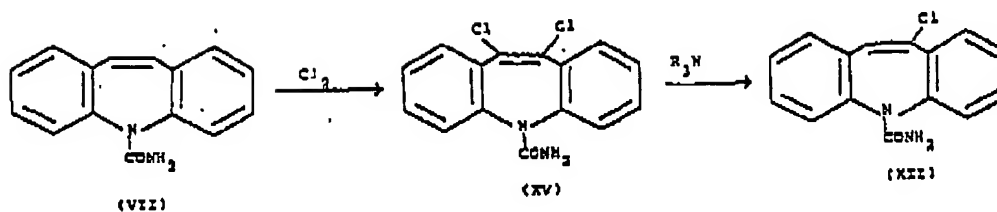
Inoltre la preparazione di XII richiede l'uso del gas tossico fosgene sulla 10-cloro-5H-dibenz(b,f)azepina (XIII) oppure prevede come reagente di partenza la carbammide VII secondo lo Schema F e F'.

- 6 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri**SCHEMA F**



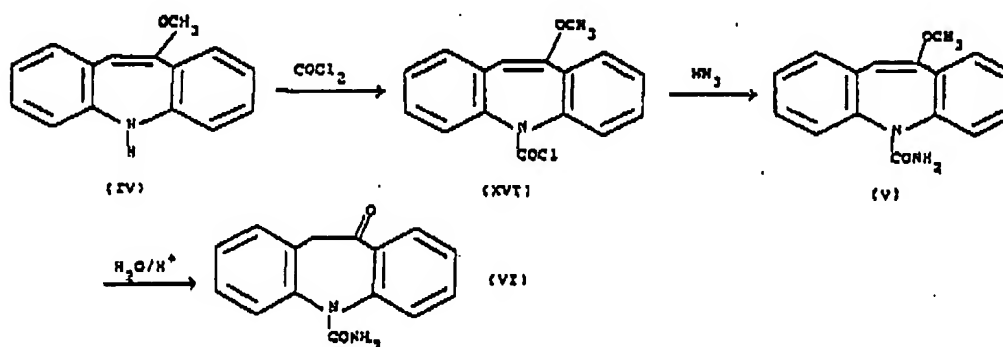
- 7 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altriSCHEMA F'

Mentre lo schema G comporta un gran numero di passaggi, lo svantaggio dello schema F' risiede nel costo elevato del materiale di partenza VII.

SCHEMA G

Reazione di carbamoilazione della 10-metossi-dibenz[b.f.]azepina IV mediante fosgenazione seguita da ammoniolisi del clorocarbonilderivato XVI e idrolisi dell'etere vinilico V (brevetto tedesco 2 011 087)



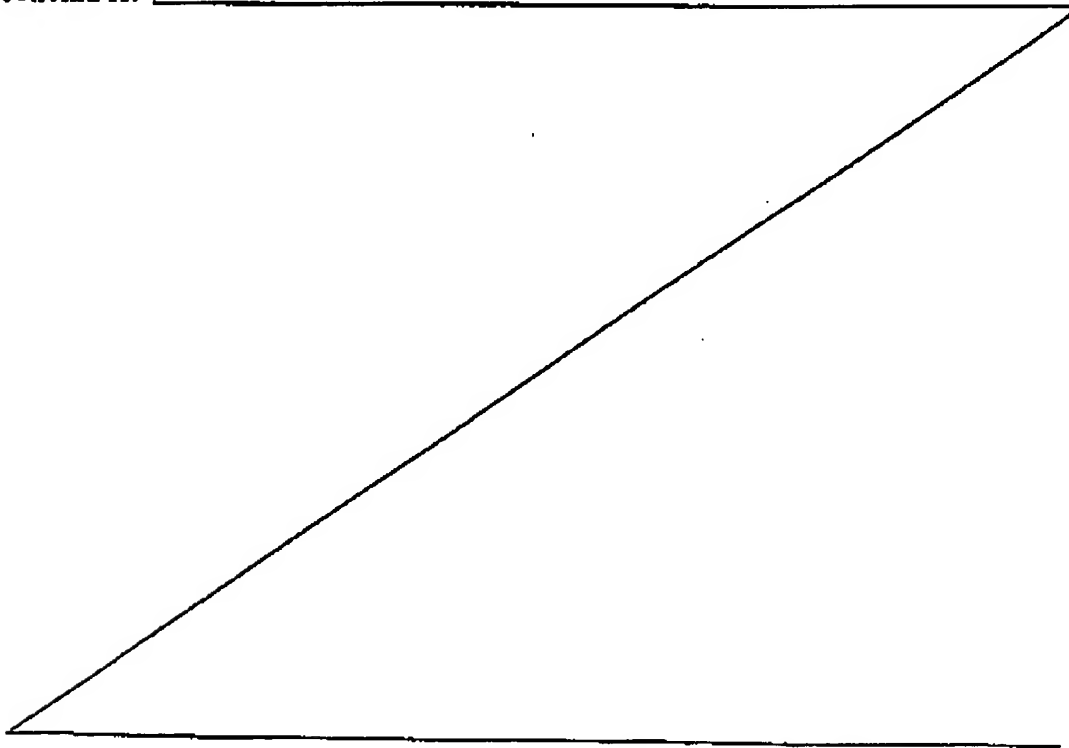
.. 8 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri

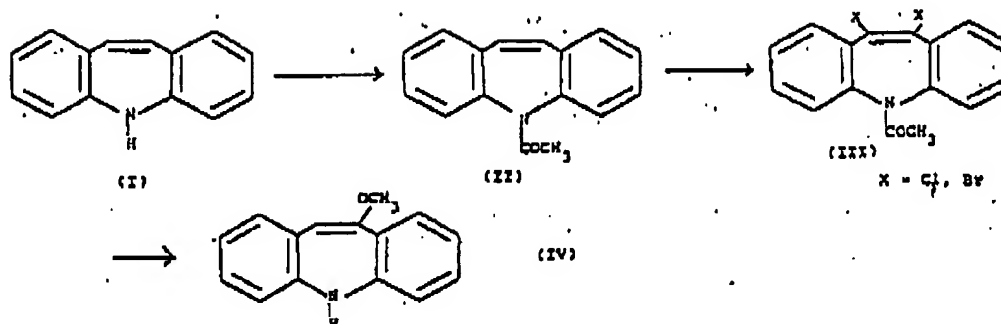
Il più grave limite a questo processo è l'impiego del fosgene, gas tossico soggetto a regolamentazioni molto restrittive:

Si è ora sorprendentemente trovato che il carbamoilderivato V, ottenuto dalla reazione di carbamoidazione della 10-metossi-dibenz[b.f.]azepina IV mediante acido isocianico generato estemporaneamente da cianati metallici e acidi, può non essere isolato ed essere idrolizzato in ottime rese con acidi organici direttamente nell'ambiente di reazione dando oxoammide grezza che mediante una sola cristallizzazione da solventi alcolici fornisce un prodotto di eccellente purezza.

Il processo riveste notevole interesse sia per la facile accessibilità e manovrabilità dei reagenti impiegati, sia perché la 10-metossi-dibenz[b.f.]azepina IV può essere ottenuta con rese praticamente quantitative a partire da 5H-dibenz[b.f.]azepina secondo il procedimento indicato nello schema H.



- 9 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altriSCHEMA H

Questo procedimento è descritto nel brevetto belga 597793 e nel brevetto USA Re 27622. Diversamente da quanto affermato in EP-A-0 028 028, il procedimento è lineare e facilmente riproducibile e, se correttamente applicato, porta ad ottime rese.

Secondo l'invenzione, la 10-metossi-dibenz[b,f]azepina IV viene fatta reagire in presenza di un cianato alcalino o alcalino-terroso preferibilmente di sodio o di potassio, in quantità equimolare o in leggero eccesso, in un solvente organico non protico, come un idrocarburo aromatico o un solvente clorurato ad esempio toluene benzene, clorobenzene, diclorometano, cloroformio, 1,2 dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, trielina, a temperatura tra 20 e 60°C.

Alla miscela si aggiunge una quantità, equimolare al cianato, di un acido minerale come acido solforico 98%, acido cloridrico o bromidrico anidri o le loro soluzioni in acido acetico, oppure acido acetico, formico, monocloroacetico, monobromoacetico, dicloroacetico, tricloroacetico,

- 10 -

Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri

propionico, 2 cloropropionico. Possono accelerare la reazione quantità catalitiche di acqua o alcoli.

Si agita velocemente alcune ore, fino a completamento della reazione di carbamoilazione, si diluisce con acqua, si separano le fasi e si concentra la fase organica; il residuo viene idrolizzato mediante un acido organico quale acido formico, acetico, mono-, di- o tricloroacetico puri o diluiti con solventi compatibili chimicamente o con acqua a temperature variabili da 20° fino alla temperatura di riflusso, preferibilmente a  $T > 60^\circ$ . Il prodotto solido grezzo viene separato su buckner o per centrifugazione, lavato e ricristallizzato da solventi scelti fra etanolo, n-propanolo, isopropanolo, n-butanolo, isobutanolo, puri o denaturati con denaturanti commerciali.

L'invenzione è illustrata in maggior dettaglio nell'esempio seguente.

#### **ESEMPIO**

g 22,3 (0,1 moli) di 10-metossi-5H-dibenz(b,f)azepina preparato secondo US pat. Re 27622 vengono sciolti in toluene ml 150.

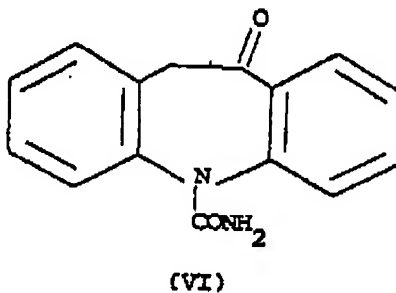
Si aggiunge potassio cianato g 8,92 (0,11 moli) e acido solforico 96% g 10,8 (0,11 moli). Si scalda tra 40° e 50°C agitando bene e si tiene 24 ore. Quando un controllo analitico rivela che il prodotto di partenza è  $< 2\%$  si cola acqua ml 50, si agita e si separano le fasi. La fase organica è evaporata sotto vuoto a secchezza e ripresa con 100 ml di acido acetico acquoso al 50%. Si porta a riflusso per 8 ore, si raffredda a temperatura ambiente e si raccoglie su buckner, lavando con acqua. Si ricristallizza da isobutanolo filtrando con carbone e lavando il precipitato sul filtro con acetone. Si essicca sotto vuoto. Il prodotto si identifica mediante spettroscopia IR, NMR e di massa.

Resa g 15,4      p.f. 223° C

- 11 -

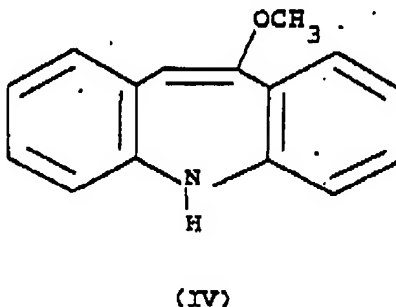
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri**RIVENDICAZIONI**

1. Processo per la preparazione di 10-oxo-10,11-diidro-5H-dibenz(b,f)azepin-5-carbossiammide di formula VI



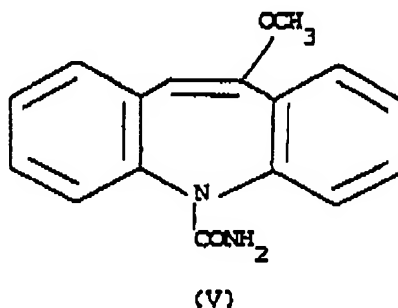
che comprende:

- a) la reazione di 10-metossi-5H-dibenz(b,f)azepina di formula IV



con cianati alcalini o alcalino-terrosi in presenza di acidi;

- b) l'idrolisi acida dell'intermedio V ottenuto in a)



caratterizzato dal fatto che l'idrolisi acida è effettuata per reazione con acidi organici.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che gli

- 12 -

acidi impiegati nello stadio a) sono scelti fra acido solforico 98%, acidi cloridrico o bromidrico anidri, eventualmente in soluzione di acido acetico glaciale, acidi formico, acetico, mono-, di-, o tricloroacetico, monobromoacetico, propionico o 2 cloropropionico.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che la reazione a) viene effettuata in un solvente scelto fra idrocarburo aromatico e/o clorurato.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, in cui il solvente è scelto fra benzene, toluene, clorobenzene, diclorometano, cloroformio, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, trielina.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che la reazione è effettuata in presenza di quantità catalitiche di acqua o alcoli.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui gli acidi organici sono acido formico, acetico, mono-, di- o tricloroacetico puri o diluiti con solventi compatibili chimicamente o con acqua.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il prodotto finale è cristallizzato da solventi scelti tra etanolo, n-propanolo, isopropanolo, n-butanolo, isobutanolo, puri o denaturati con denaturanti commerciali, anche in miscela tra loro o con acqua.

8. Procedimento secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che l'intermedio V è sottoposto direttamente all'idrolisi acida senza essere isolato.

Milano, 22 febbraio 2000.

Il Mandatario  
(Minoja Fabrizio)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

